



БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Цель. Анализ концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца до операции и в течение года после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы. Проанализированы данные годичного наблюдения за 71 пациентом, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (58 пациентов с неосложненным послеоперационным течением и 13 с рестенозами или клинически значимыми коронарными стенозами другой локализации). Была измерена концентрация сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, до операции и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Результаты. Значения концентрации белка, связывающего жирные кислоты, были существенно выше в группе пациентов с ишемической болезнью сердца по отношению к группе контроля ($p < 0,05$). Через 3 месяца после реваскуляризации миокарда концентрация его существенно снизилась ($p < 0,05$), по сравнению с исходной. В течение годичного срока наблюдения концентрация сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), имела тенденцию к повышению и к концу наблюдения превысила исходный уровень. В группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода уровень этого маркера до операции был значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с осложнениями стентирования. Выявлена корреляционная связь между концентрацией сБСЖК и накоплением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ($R^2 = 0,8$, $p < 0,05$). В предоперационном периоде выявлены положительная корреляция между концентрацией белка, связывающего жирные кислоты, и уровнем креатинина сыворотки крови ($r = 0,36$, $p < 0,05$), отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП и сБСЖК ($r = -0,31$, $p < 0,05$), в другие дискретные моменты наблюдения подобной зависимости выявлено не было.

Заключение. У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, отмечается повышение концентрации белка, связывающего жирные кислоты, по сравнению со здоровыми донорами. Кумуляция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приводит к увеличению уровня этого маркера. Корреляции уровня сБСЖК с исходами хирургического лечения (стентирование коронарных артерий) в течение года не выявлено.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, чрескожные коронарные вмешательства, стентирование коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, кардиальные маркеры, сердечно-сосудистые заболевания

Objective. To analyze the concentration of the heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in patients with cardiovascular disease (CVD) before percutaneous coronary intervention (PCI) and within a year after coronary stenting.

Methods. This article presents the data collected through annual (one-year) observation of 71 patients after they had undergone PCI (58 patients, who didn't have any complications and 13 with restenosis or clinical significant stenosis of a new localization). All participants of the study had their H-FABP investigated before the operation as well as 3, 6 and 12 months after PCI.

Results. The H-FABP concentration values in the group of patients with CVD were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). Three months after myocardial revascularization H-FABP concentration decreased significantly ($p < 0.05$) in comparison with its initial value. Over one-year follow-up period H-FABP concentration showed the tendency to increase and by the end of the observation exceeded the baseline. In the group of patients with favorable course of postoperative period before the operation this marker level was significantly higher ($p < 0,05$) than in patients with stenting complications. The correlation between the concentration of H-FABP and the accumulation of risk factors ($R^2 = 0,8$, $p < 0,05$) for cardiovascular diseases has been established. Presurgery period revealed a positive correlation between the concentration of H-FABP and the serum creatinine level ($r = 0.36$, $p < 0.05$), as well as a negative correlation between H-FABP value and high-density lipoproteins (HDL) ($r = -0.31$, $p < 0.05$), but none of these correlations were detected during other discreet observation moments.

Conclusions. There is a detected increase in H-FABP value in patients with chronic coronary heart disease, compared to healthy donors. The cumulation of cardiovascular risk factors leads to an increase in this marker level. There is no detected correlation between H-FABP concentration and clinical outcomes for patients after PCA throughout a year period.

Keywords: heart-type fatty acid-binding protein, percutaneous coronary intervention, coronary stenting, coronary artery disease, cardiac markers, cardiovascular disease

Novosti Khirurgii. 2018 Jul-Aug; Vol 26 (4): 431-439

Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein as a Prognostic Marker in Patients

With Ischemic Heart Disease after Percutaneous Coronary Interventions

E.Yu. Vasilyeva, E.E. Kasakova, T.V. Vavilova

Научная новизна статьи

Впервые изучено значение кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты, как лабораторного маркера хронической ишемии миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Показано, что кумуляция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний влечет за собой повышение концентрации этого маркера. Значительное снижение уровня кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты, через 3 месяца после чрескожных коронарных вмешательств со стентированием может рассматриваться как показатель устранения ишемии миокарда.

What this paper adds

The importance of the heart-type fatty acid-binding protein as a laboratory marker of chronic myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease has been studied for the first time. The cumulation of risk factors for cardiovascular diseases is demonstrated to result in an increase in the concentration of this marker. A significant reduction in the level of the heart-type fatty acid-binding protein 3 months after percutaneous coronary interventions with stenting can be considered as an indicator of the myocardial ischemia elimination.

Введение

Проблема лечения ишемической болезни сердца (ИБС) остается одной из приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2015 году коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России составил 653,7 (число умерших на 100000 населения). Ведущее место, 58% от общего количества, занимает смертность от осложнений ишемической болезни сердца [1]. В Российской Федерации на амбулаторном наблюдении находятся более 8 млн. пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые получают медикаментозное лечение или были прооперированы с целью реваскуляризации миокарда [2]. Основной задачей наблюдения за пациентами с хронической ИБС является снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, и смертности (увеличение продолжительности жизни), при обеспечении хорошего качества жизни [3]. В связи с этим остается актуальным поиск биохимических маркеров, концентрация которых способна объективно отражать состояние сердечной мышцы в процессе наблюдения за пациентами с ИБС. Исследования, направленные на поиск кардиоспецифических маркеров у пациентов кардиологического профиля, демонстрируют прогностическую значимость определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, как предиктора ранних и поздних осложнений, ассоциированных с нарушением сердечной деятельности, повторной госпитализацией и выживаемостью пациентов [4]. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), – это цитоплазматический низкомолекулярный белок (15 кДа), который у человека кодируется FABP3 геном (1p33-p32) и в большом количестве содержится в кардиоми-

оцитах; его доля в миокарде составляет 10-20% от всех цитоплазматических белков. сБСЖК осуществляет связывание и транспортировку жирных кислот внутри клетки, а при некрозе миокарда быстро попадает в кровоток [5].

В рекомендациях Американской ассоциации клинической биохимии и лабораторной медицины (ААСС) 2007 г. сБСЖК представлен как биомаркер, более специфичный для кардиомиоцитов, чем миоглобин, но менее специфичный, чем тропонины; уровень сБСЖК раньше других показателей повышается при инфаркте миокарда [6]. Однако, несмотря на отдельные свидетельства изменения уровня этого маркера у пациентов с ИБС [7, 8], клиническое значение этих изменений остается неизученным.

Целью настоящего исследования является анализ концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с ишемической болезнью сердца до операции и в течение года после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы

Работа проведена как проспективное наблюдательное аналитическое исследование по типу «случай-контроль». В основную группу были включены 71 пациент со стабильной формой ишемической болезни сердца, 15 женщин и 56 мужчин, в возрасте $58,5 \pm 7,8$ года ($M \pm \sigma$). (от 41 до 75 лет), которым по данным коронарографии было показано (стеноз более 70% по крайней мере в одной из основных коронарных артерий) и, в последующем, выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство. 54 человека из исследуемой группы страдали артериальной гипертензией, 19 – сахарным диабетом, компенсированным терапией. У 21 пациента диагностирован I класс хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 15 – II

класс в соответствии с классификацией NYHA. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 31% (22 человека). Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование: измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела по Кетле (ИМТ). У 12 человек (16%) ИМТ составил 23-25, у 35 (49,2%) — 25-30, у 24 (34,8%) — 30 и более. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: антиагреганты, антиангинозные и антигипертензивные препараты, статины.

Критериями исключения служили следующие: инфаркт миокарда, перенесенный ранее, чем 2 месяца до включения в исследование; тромбоэмболия легочной артерии ранее, чем 6 месяцев до включения в исследование; аортокоронарное шунтирование в анамнезе; чрескожные коронарные вмешательства по поводу рестеноза или окклюзии коронарных артерий; фракция выброса левого желудочка менее 40%; застойная сердечная недостаточность (IIБ, III стадии); облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (перемежающая хромота); уровень креатинина крови более 180 мкмоль/л; анемии средней и тяжелой степени (уровень — гемоглобина менее 90 г/л), кардиомиопатии; тяжелые врожденные и приобретенные пороки сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью IIБ, III стадии; системные заболевания соединительной ткани, текущий миокардит, перикардит; хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью II-III степени; заболевания печени, сопровождающиеся значительным нарушением ее функций; лихорадка неясного генеза; онкопатология, а также состояния, снижающие приверженность к терапии (психические заболевания, злоупотребление алкоголем).

В контрольную группу были включены 30 здоровых добровольцев без анамнеза и клинических проявлений ИБС, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой: 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст которых составил $55,4 \pm 4,9$ (M $\pm\sigma$) (от 43 до 67 лет) года.

По результатам динамического наблюдения в течение года пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 13 человек с осложненным течением или прогрессированием ИБС в отдаленном периоде, 11 мужчин и 2 женщины, средний возраст $60,2 \pm 10,3$ года (от 41 до 75 лет), у 7 из которых был зафиксирован рестеноз стента (у 3 пациентов со стентированием одной артерии и у 4 со стентированием 2 и более артерий), а у 6 диагностированы стенозы коронарных артерий другой локализации. В этой группе 77% (10 человек) были курильщиками, в том числе курившими ранее, 13% (3 человека)

страдали сахарным диабетом. У 8 пациентов с осложнениями диагностирован I класс ХСН, у 5 — II класс. Все пациенты этой группы имели ИМТ 25 и более.

Вторая группа состояла из 58 пациентов с благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода (45 мужчин и 13 женщины, средний возраст $58,36 \pm 7,76$ года (от 40 до 74 лет), 22 из которых был установлен 1 стент, 36 — 2 и более стента.

Лабораторные методы исследования. Забор крови в утренние часы, натощак (после 8-10 часового голодания) из кубитальной вены. Анализ концентрации лабораторных маркеров выполнялся в 4 дискретных момента времени: перед операцией, через 3, 6 и 12 месяцев после операции стентирования коронарных артерий. В течение часа после забора проводилось центрифугирование образцов 10-15 минут при ускорении 2000 g и последующее алиquotирование сыворотки.

Всем лицам, вошедшим в исследование, методом твердофазного планшетного иммуноферментного анализа была измерена концентрация кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты (реагенты для количественного определения Heart-FABP, FABP3 производства «Nycult biotech», США), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) (реагенты «VEGF-A Platinum Elisa» производства «eBioscience», США) и фактора роста фибробластов (FGF) (реагенты «Human FGF basic» производства «RD system», США). Исследования выполнялись в строгом соответствии с инструкцией производителя. Измерение оптической плотности проводилось с использованием планшетного ридера — фотометра «BioRad 680» при длине волны 450 нм (с применением референсного фильтра 650 нм), оценка результатов — с помощью программного обеспечения «Zemfira».

Кроме того, был измерен уровень креатинина, холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов на автоматическом биохимическом анализаторе Abbot «Architect 8000», произведен расчет коэффициента атерогенности.

Статистика

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10) и Graph-Pad Prism 5.0. Для описания количественных признаков использовались стандартные показатели описательной статистики (среднее арифметическое значение, стандартное отклонение

($M \pm SD$), или медиана, 25 и 75 перцентиль $Me [Q1-Q3]$). Для описания качественных данных использовался частотный анализ с учетом пропущенных значений, сравнение двух независимых групп проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона либо точным критерием Фишера в случае небольших выборок.

При сравнении более двух групп использовали дисперсионный анализ.

Для сравнения переменных, относящихся к порядковой шкале, но не относящихся к нормальному закону распределения, использовались методы непараметрической статистики. Две группы независимых переменных сравнивались тестом Манна-Уитни. При количестве независимых сравнимых групп более двух использовался критерий Краскела-Уолиса.

Для изучения связи между количественными переменными пользовались методом корреляционного анализа. При наличии переменных с нормальным распределением связь между ними изучалась с помощью линейной корреляции Пирсона. При отсутствии нормального распределения хотя бы у одной из двух переменных использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Коэффициент корреляции r от 0,30 до 0,70 при $p < 0,05$ означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками; $r > 0,70$ при $p < 0,05$ — сильную и достоверную связь; $r < 0,30$ при $p < 0,05$ — положительную, но слабую достоверную связь; отрицательное значение r соответствовало обратной корреляции с аналогичной градацией силы корреляционной связи.

Уровень значимости всех статистических тестов принимался равным 0,05.

Результаты

Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, измеренного до операции, у пациентов с ИБС была достоверно выше (1049 [811,3-1947,8] пг/мл) по сравнению с контрольной группой (610 [446,2-811,3] пг/мл) ($p < 0,05$). Оценка концентраций БСЖК до операции стентирования коронарных артерий и в течение года после нее у пациентов последующим благоприятным и осложненным течением показало, что пациенты, с благоприятным течением послеоперационного периода имели более высокий исходный уровень сБСЖК (1061,27 [852,2-1970,6] пг/мл), чем те, у которых в течение года развился тромбоз стента или тромбозы коронарных артерий другой локализации (681,1 [638,3-1006,7] пг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1), в дальнейшем динамика концентрации сБСЖК имела разнонаправленный характер и через 3,

6 и 12 месяцев статистически значимых различий уровня сБСЖК в двух группах выявлено не было (рис.1).

В группе пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода уровень сБСЖК не изменился после операции реваскуляризации миокарда, его динамика в течение года носила монотонный характер, что может свидетельствовать о нарушении обменных процессов в миокарде (рис. 1).

В группах пациентов с поражением одной и двух и более коронарных артерий уровни сБСЖК в сыворотке крови не имели статистически значимых различий и составили 1023,3 [809,4-1613,9] пг/мл и 1047,9 [811,5-1947,8] пг/мл соответственно.

Анализ концентрации БСЖК у пациентов с ИБС и наличием ХСН различных функциональных классов не выявил статистически значимых отличий, однако достоверно высокий уровень отмечен у пациентов с ИБС без проявлений ХСН (1430 [957,1-2149] пг/мл) ($p < 0,05$) и пациентов с ХСН I функционального класса (1136 [846,3-1550] пг/мл) ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля (593,9 [446,3-761,1] пг/мл) (рис. 2). На дооперационном этапе выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,31$, $p < 0,05$) между уровнями фактора роста фибробластов (FGF) и сБСЖК; у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного

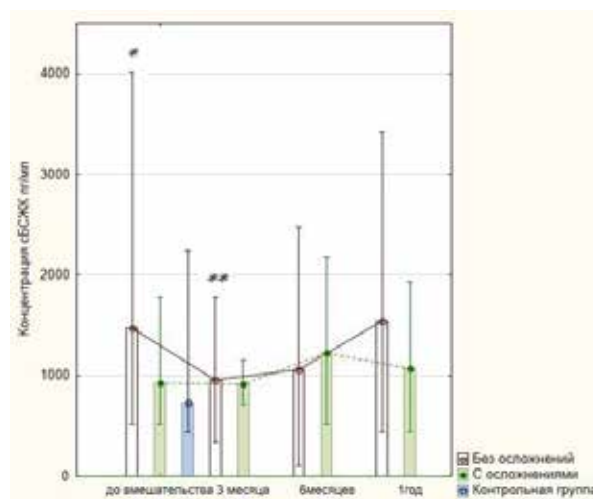


Рис. 1. Динамика концентрации уровня белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода в течение года после стентирования коронарных артерий.

Примечание: * — статистически значимо высокий уровень сБСЖК в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода; ** — статистически значимое снижение уровня сБСЖК в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода через 3 месяца после реваскуляризации миокарда.

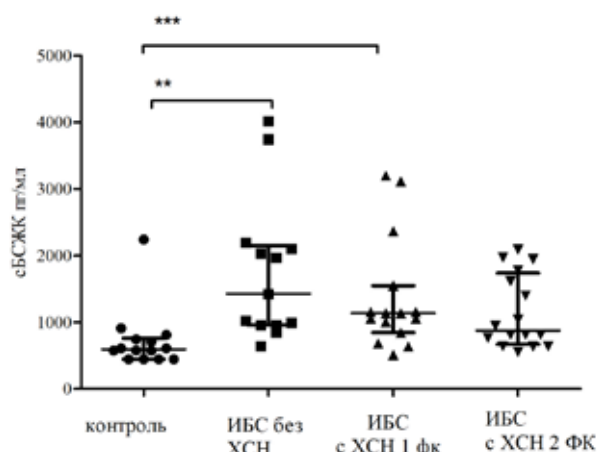


Рис. 2. Концентрация сБСЖК у пациентов в зависимости от функционального класса ХСН.

Примечание: ** — статистически значимое $p < 0,05$ отличие концентрации сБСЖК у пациентов с ИБС без ХСН от группы контроля; *** — статистически значимое $p < 0,05$ отличие концентрации сБСЖК у пациентов с ИБС с ХСН I ФК от группы контроля.

периода эта взаимосвязь прослеживалась в течение всего периода наблюдения (табл. 1), в группе пациентов с осложнениями стентирования подобной связи выявлено не было.

У пациентов с ИБС процесс ангиогенеза запускается тканевой гипоксией, которая опосредованно увеличивает транскрипцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Тем не менее, в исследуемой группе пациентов в различные периоды наблюдения

не было выявлено связи между уровнем VEGF и концентрацией сБСЖК.

При оценке связи сБСЖК со стандартными биохимическими показателями у пациентов с ИБС выявлена положительная корреляция с уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,36$, $p < 0,05$), что может рассматриваться как проявление кардиоренальных взаимодействий, вследствие того, что белки молекулярной массой менее 25 кДа свободно фильтруются почками, к этой группе белков относится и сБСЖК, имеющий молекулярную массу 15 кДа. Данные литературы свидетельствуют об изменении метаболизма свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом [9], однако мы не выявили статистически значимых различий в уровне этого анализа у пациентов с сахарным диабетом и без, что, вероятно, обусловлено приемом адекватной сахароснижающей терапии.

Была выявлена отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП и сБСЖК ($r=-0,31$, $p < 0,05$) на дооперационном этапе; с другими показателями липидного спектра (холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности) корреляционной взаимосвязи выявлено не было (табл. 2) ни в один из моментов наблюдения.

Наличие у пациентов в анамнезе такой клинической характеристики, как эпизоды нарушений сердечного ритма (желудочковой

Таблица 1

Корреляционная связь между кардиальной формой белка, связывающего жирные кислоты, и фактором роста фибробластов у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного периода на протяжении года после стентирования коронарных артерий

Период наблюдения	Уровень сБСЖК	Уровень FGF	Коэффициент корреляции r	Коэффициент статистической значимости p
До вмешательства	1047,91 [811,3-1947,8]	2,9 [0,36-4,43]	0,313	0,034*
3 месяца	903,37 [788,05-1095,5]	0,20 [0-2,45]	0,597	0,031**
6 месяцев	978,71 [844,8-1246,5]	0,69 [0-3,25]	0,383	0,003***
1 год	1281,9 [1001,5-895,15]	0,89[0-3,53]	0,354	0,028****

Примечание: статистически значимая ($p < 0,05$) связь между уровнем сБСЖК и FGF * — до операции стентирования, ** — через 3 месяца, *** — через 6 месяцев, **** — через год после реваскуляризации миокарда.

Таблица 2

Показатели корреляции между кардиальной формой белка, связывающего жирные кислоты, и показателями липидного обмена у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного периода на протяжении года после стентирования коронарных артерий

Показатель	До вмешательства	3 месяца	6 месяцев	1 год
Холестерин	$r=-0,13$ $p=0,36$	$r=0,05$ $p=0,82$	$r=0,19$ $p=0,16$	$r=-0,09$ $p=0,57$
Триглицериды	$r=0,05$ $p=0,69$	$r=0,22$ $p=0,41$	$r=0,20$ $p=0,13$	$r=-0,22$ $p=0,18$
ЛПВП	$r=-0,31$ $p=0,03^*$	$r=-0,16$ $p=0,54$	$r=-0,12$ $p=0,37$	$r=0,13$ $p=0,41$
ЛПНП	$r=-0,19$ $p=0,18$	$r=0,11$ $p=0,67$	$r=0,12$ $p=0,38$	$r=-0,26$ $p=0,10$

Примечание: * — статистически значимая ($p < 0,05$), отрицательная умеренная корреляционная связь между уровнем ЛПВП и сБСЖК.

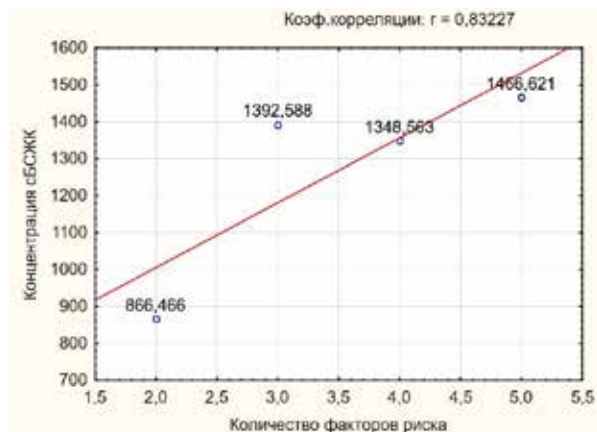


Рис. 3. Концентрация сБСЖК при кумуляции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

и предсердной экстрасистолии), не влияло на уровень сБСЖК.

Концентрация сБСЖК не зависела от ИМТ и не отличалась в группах курящих и некурящих пациентов.

Показано наличие корреляционной взаимосвязи между концентрацией сБСЖК и накоплением факторов риска ($R^2=0,8$, $p<0,05$) (рис. 3). К числу таких факторов относят традиционно курение (в анамнезе или на момент госпитализации), избыточный вес ($ИМТ>25$), АГ, СД, почечную недостаточность ($СКФ<60$), повышение коэффициента атерогенности (более 3,5), объем талии (мужчины — более 90 см, женщины — 83 см).

Обсуждение

Кардиальная форма белка, связывающего жирные кислоты, являясь цитоплазматическим белком с низкой молекулярной массой, одной из первых реагирует на ишемическое повреждение клеток миокарда.

Обработка клинических и лабораторных данных 71 пациента кардиохирургического профиля, страдающего стабильной ИБС, дала возможность продемонстрировать динамику сБСЖК при хронической ишемии миокарда.

Показана статистически значимая разница в содержании сБСЖК у пациентов, страдающих ИБС, и контрольной группы, что связано с выходом данного белка из кардиомиоцитов вследствие хронической ишемии. Повышение уровня сБСЖК в условиях хронической ИБС, без острого повреждения миокарда, по-видимому, носит компенсаторный характер, не зависит от наличия ХСН. Поскольку одной из функций сБСЖК является защитная (высокая концентрация такого белка позволяет поддерживать внутриклеточный фонд жирных кислот,

сохранять на низком уровне концентрацию несвязанных жирных кислот, обладающих детергентными свойствами, которые губительно действуют на клетки), сБСЖК может выполнять и регуляторную роль [9]. Снижение концентрации сБСЖК при ИБС по мере присоединения ХСН может быть связано с нарушением этого компенсаторного механизма, поскольку ХСН и нестабильная стенокардия сопровождаются изменениями экстрацеллюлярного матрикса, нарушением кальциевого обмена с развитием некроза и апоптоза кардиомиоцитов [10], которые в последующем замещаются клетками соединительной ткани.

В кардиомиоцитах и мышечной ткани обнаружена корреляция между способностью жирных кислот к окислению и содержанием белков, связывающих жирные кислоты. Цитоплазматическая потеря сБСЖК приводит к неадекватному обеспечению кардиомиоцитов жирными кислотами, нарушает метаболизм и энергосинтез. Этот процесс еще больше усугубляет дисфункцию кардиомиоцитов, приводит к снижению выживаемости клеток в условиях ишемии и повреждению новых кардиомиоцитов с высвобождением сБСЖК, формируя своеобразный «замкнутый круг» в условиях ишемического повреждения [11].

В здоровом миокарде группа немускульных клеток состоит из разных типов, но преобладают в ней фибробласты, выполняющие в первую очередь роль опорных структур; при воспалении фибробласты активируются макрофагами и стимулируются факторами роста фибробластов (FGF) [11]. Полагают, что FGF индуцируют ангиогенез и путем экспрессии в ишемизированном миокарде могут играть ключевую роль в формировании коллатералей [12]. Эту гипотезу отражает положительная корреляционная связь между сБСЖК и FGF в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода. В группе пациентов с последующими осложнениями послеоперационного периода подобной связи выявлено не было.

В ответ на хроническую ишемию миокарда, возникающую вследствие уменьшения артериального кровотока, стимулируются процессы неоваскуляризации, однако в большинстве случаев этот ответ довольно ограничен и не может компенсировать прогрессирующее снижение кровообращения. В этой ситуации формируется гибернирующий (спящий) миокард, характеризующийся хронической сократительной дисфункцией, что приводит сначала к апоптозу кардиомиоцитов с повышением уровня сБСЖК в сыворотке крови, а затем к ремоделированию миокарда и структурным из-

менениям, включающим потерю сократительного субстрата кардиомиоцитов и замещение его интерстициальной соединительной тканью, что ведет к необратимому миокардиальному фиброзу [13].

По данным различных исследователей, важной областью применения тестов для определения сБСЖК является мониторинг терапии пациентов с ИБС и оценка ее эффективности [14]. Уровень сБСЖК через 3 месяца после стентирования значительно снижался по сравнению с уровнем в предоперационном периоде, что может косвенно свидетельствовать об улучшении коронарного кровотока в эти сроки (острый период закончился, прогрессирование ИБС не дало молекулярно значимых изменений) и устранении ишемии миокарда. Косвенным доказательством данного предположения может служить и динамика связи креатинина сыворотки с сБСЖК: достоверность корреляции утрачивалась в послеоперационном периоде. Однако в течение последующего года наблюдения концентрация сБСЖК у исследуемой группы пациентов вернулась к исходному уровню в соответствии с неустраненной патогенетической основой ИБС.

Показано, что концентрация сБСЖК может увеличиваться в ассоциации с большим количеством сердечно-сосудистых факторов риска и быть независимым предиктором всех причин сердечно-сосудистой смерти [15].

Заключение

У пациентов со стабильным течением ИБС, подготовленных к операции реваскуляризации миокарда, получающих стандартную терапию (антиагреганты, антиангинозные, антигипертензивные препараты, статины), имеет место повышение концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, в системном кровотоке по сравнению со здоровыми лицами. Уровень сБСЖК положительно коррелирует с уровнем креатинина сыворотки, отражая кардиоренальные взаимоотношения.

Послеоперационная динамика концентрации сБСЖК имеет свои закономерности: достоверное снижение через 3 месяца после операции и дальнейшее нарастание до исходного уровня в течение 1 года. Такая динамика логично соответствует характеру вмешательства, устраняющего последствия ИБС, но не причину ее возникновения во всем многообразии патогенетических компонентов. Тем не менее, корреляция сБСЖК с фактором роста фибробластов во всех дискретных точках наблюдения

именно у лиц с благоприятным послеоперационным течением может свидетельствовать о возможном влиянии операции и на тонкие механизмы восстановительного периода.

Финансирование

Бюджетное финансирование в рамках государственного задания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дианов МА, Никитина СЮ, Агеева ЛИ, Александрова ГА, Зайченко НМ, Кириллова ГН, Леонов СА, Мухина ТВ, Огрызко ЕВ, Харькова ТЛ, Чумарина ВЖ, Шубочкина ЕМ. Здравоохранение в России. 2015: стат сб. Москва, РФ: Росстат; 2015. 174 с. <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0671/biblio01.php>
2. Карпов ЮА. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):38-44. <https://medi.ru/info/3614>
3. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatà M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
4. Undurti ND. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J*. 2016 Jan-Feb;68(1):16-18. Published online 2016 Jan 12. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.030
5. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991 Apr;24(2):195-201. doi: 10.1016/0009-9120(91)90571-U
6. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics

and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):e356-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882

7. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart*. 2004 Oct;90(10):1110-13. doi: 10.1136/hrt.2003.023895

8. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2007 Mar;13(2):120-27. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.10.014

9. Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem*. 2010 Oct 22;285(43):32679-83. doi: 10.1074/jbc.R110.135210

10. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997 Apr 17;336(16):1131-41. doi: 10.1056/NEJM199704173361603

11. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153 (Suppl 1):S241-46. doi: 10.1038/sj.bjp.0707487

12. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Аюшинова НИ, Кая ОВ. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сиб Мед Журн (Иркутск)*. 2012;110(3):8-12. <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/43/2012-3>

13. Kim SJ, Depre C, Vatner SF. Novel mechanisms mediating stunned myocardium. *Heart Fail Rev*. 2003 Apr;8(2):143-53. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023040718319>

14. Muehlischlegel JD, Perry TE, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2010 Nov;111(5):1101-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181dd9516

15. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Hirayama A, Narumi T, Kadowaki S1, Honda Y, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Shibata Y, Fukao A, Daimon M, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: the Takahata study. *PLoS One*. 2014 May 21;9(5):e94834. doi: 10.1371/journal.pone.0094834. eCollection 2014.

REFERENCES

1. Dianov MA, Nikitina SI, Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zaichenko NM, Kirillova GN, Leonov SA, Mukhina TV, Ogryzko EV, Khar'kova TL, Chumarina VZh, Shubochkina EM. Zdravookhranenie v Rossii. 2015: stat sb. Moscow, RF: Rosstat; 2015. 174 p. <http://www.demoscope.ru/weekly/2016/0671/biblio01.php> (in Russ.)

2. Karpov IuA. Khronicheskaya ishemicheskaya bolezn' serdtsa: novosti lecheniya. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):38-44. <https://medi.ru/info/3614/> (in Russ.)

3. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH,

Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatini M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296

4. Undurti ND. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J*. 2016 Jan-Feb;68(1):16-18. Published online 2016 Jan 12. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.030

5. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991 Apr;24(2):195-201. doi: 10.1016/0009-9120(91)90571-U

6. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):e356-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882

7. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart*. 2004 Oct;90(10):1110-13. doi: 10.1136/hrt.2003.023895

8. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2007 Mar;13(2):120-27. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.10.014

9. Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem*. 2010 Oct 22;285(43):32679-83. doi: 10.1074/jbc.R110.135210

10. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997 Apr 17;336(16):1131-41. doi: 10.1056/NEJM199704173361603

11. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153 (Suppl 1):S241-46. doi: 10.1038/sj.bjp.0707487

12. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Аюшинова НИ, Кая ОВ. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сиб Мед Журн (Иркутск)*. 2012;110(3):8-12. <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/43/2012-3> (in Russ.)

13. Kim SJ, Depre C, Vatner SF. Novel mechanisms mediating stunned myocardium. *Heart Fail Rev*. 2003 Apr;8(2):143-53. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023040718319>

nisms mediating stunned myocardium. *Heart Fail Rev.* 2003 Apr;8(2):143-53. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023040718319>

14. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2010 Nov;111(5):1101-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181dd9516

Адрес для корреспонденции

197341, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,
Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова,
центральная клиничко-диагностическая
лаборатория,
тел.: +7 921 325-90-12,
e-mail: elena-almazlab@yandex.ru
Васильева Елена Юрьевна

Сведения об авторах

Васильева Елена Юрьевна, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики, заведующая центральной клиничко-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Казакова Евгения Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики, центральная клиничко-диагностическая лаборатория, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-0141-6986>

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-8537-3639>

Информация о статье

Поступила 29 ноября 2017 г.

Принята в печать 25 апреля 2018 г.

Доступна на сайте 30 август 2018 г.

15. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Hirayama A, Narumi T, Kadowaki S1, Honda Y, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Shibata Y, Fukao A, Daimon M, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: the Takahata study. *PLoS One.* 2014 May 21;9(5):e94834. doi: 10.1371/journal.pone.0094834. eCollection 2014.

Address for correspondence

197341, The Russian Federation,
Saint Petersburg, Akkuratova Str., 2,
Almazov National Medical Research Centre,
Central Clinical and Diagnostic Laboratory,
Tel.+7-921-325-90-12,
e-mail: elena-almazlab@yandex.ru,
Elena Yu. Vasilyeva

Information about the authors

Vasilyeva Elena Yu., Post-Graduate Student of the Department of Laboratory Medicine and Genetic, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Kazakova Evgeniya E., Physician of the Clinical Laboratory Diagnostics, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-0141-6986>

Vavilova Tatiana V., MD, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetic, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-8537-3639>

Article history

Arrived 29 November 2017

Accepted for publication 25 April 2018

Available online 30 August 2018